

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő
módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a levometadonra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Opioid toxicitás az anyatej útján expozíciónak kitett csecsemőknél

A 2019. márciusában közzétett PRAC-ajánlás alapján, a levometadon és a metadon originális gyártóitól az anyatej útján expozíciónak kitett csecsemőket érintő alapos kockázatelemzés benyújtását kérték. A 3 levometadon eset nem szolgáltat elegendő bizonyítékot a mellékhatásokkal kapcsolatban az anyatej útján levometadon-expozíciónak kitett csecsemőknél. Ezzel szemben, metadonnal kapcsolatos bizonyítékok elérhetőek a szakirodalomban publikált esetek alapján.

Ugyanakkor, ahogy azt a párhuzamosan folyó PSUSA/00002004/201905 értékelésben leírták, a publikált adatok az anyatej útján metadon-expozíciónak kitett csecsemőknél jelentett, súlyos nemkívánatos eseményeket tartalmaznak. A jelentett toxicitásesetek összesített száma – különösen a halálos kimenetelű esetek száma a szoptatott csecsemőknél – rendkívül alacsony, és az ok-okozati összefüggés megállapítása is rendkívül nehézkes a számos egyéb zavaró vagy hajlamosító tényező miatt. A bemutatott esetek nem elegendőek a kísérőiratok ilyen irányú frissítésének alátámasztására. Mindazonáltal, az anyáknak szóló azon kockázat minimalizálásra irányuló tanács, hogy figyeljék a mellékhatások jelentkezését a szoptatott csecsemőknél, nem szerepel rutinszerűen a kísérőiratokban, néhány készítmény kivételével, ahol hangsúlyosan szerepel a szedáció figyelésére vonatkozó figyelmeztetés. Annak ellenére, hogy korlátozott számú adat áll rendelkezésre, frissíteni kell a metadon (a levometadon és a dextrometadon racém elegye) kísérőiratokat a szoptatás alatti alkalmazásra vonatkozóan.

Mivel kimutatták, hogy a levometadon is átjut az anyatejbe, javasolt a levometadon kísérőiratait is kiegészíteni.

Szerotonerg gyógyszerekkel való kölcsönhatás

A PSUR által lefedett időszakban az FDA kiadott egy, a teljes opioid fájdalomcsillapító gyógyszercsoportra vonatkozó, szerotonin szindrómával kapcsolatos biztonságossági közleményt. Az FDA közleménye alapján számos MAH frissítette a kísérőiratait. Az EVDAS-ban azonosított minden, metadonnak tulajdonított szerotonin szindrómás esetenél volt egyéb, együtt szedett gyógyszer, pl. SSRI, SNRI, TCA vagy tiltott szerek. A metadont használók között jelentkező szerotonin szindróma esetszámának emelkedését figyelték meg a szakirodalomban is, és ezekben az esetekben a metadon szerepe nem zárható ki. Emellett, a szintetikus piperidin-opioidok (mint a metadon) gyenge szerotoninviszavétel-gátlók, ami a szerotoninszint emelkedéséhez vezethet. Ezen adatok alapján, mivel a metadon a levometadon és a dextrometadon racém elegye, a PRAC a levometadon alkalmazási előírás 4.5 pontjának és a betegájékoztatójának frissítését javasolja.

Mellékvesekéreg-elégtelenség

A PSUR által lefedett időszakban az FDA kiadott egy, a teljes opioid fájdalomcsillapító gyógyszercsoportra vonatkozó, mellékvesekéreg-elégtelenséggel kapcsolatos, biztonságossági közleményt. Az FDA közleménye alapján számos MAH frissítette a kísérőiratait. Az alkalmazási előírások többsége tartalmazza a mellékvesekéreg-elégtelenség rosszabbodásának kockázatára vonatkozó figyelmeztetést fennálló mellékvesekéreg-elégtelenség esetén. Az EVDAS-ba 8 (2 spontán

és 6 irodalomból származó eset), metadon alkalmazással kapcsolatos mellékvesekéreg-elégtelenség esetet regisztráltak.

Az egyedi gyógyszerbiztonsági jelentésekből és szakirodalomból származó esetekre vonatkozó bizonyítékok korlátozottak, de a metadon okozta mellékvesekéreg-elégtelenség számos, valószínűsíthető kialakulási mechanizmusát publikálták a szakirodalomban, ami alátámasztja, hogy az opioidok alkalmazása hatással lehet a hipotalamusz-hipofízis rendszerre és összefüggésbe hozható a hipotalamusz-hipofízis-mellékvese tengely csökkent glükokortikoid-válaszával. Az ACTH által szabályozott kortizolelválasztás szignifikánsan kisebb volt a tartósan metadont használóknál, ami arra utal, hogy a krónikus opiáthasználat kimeríti az ACTH/béta-endorfin rendszert, így szekunder mellékvesekéreg-elégtelenséget okoz. Öt, metadonnal kezelt, addiktív betegnél figyeltek meg csökkent kortizolelválasztást ACTH hatására. A morfinnal kapcsolatos megközelítéshez hasonlóan, valamint a lehetséges kockázat súlyossága miatt, mivel a metadon a levometadon és a dextrometadon racém elegye, a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy javasolt frissíteni a levometadon alkalmazási előírásának 4.4 pontját (és a betegájékoztatót) azzal figyelmeztetéssel, hogy az opioid analgetikumok ellenőrzést és glükokortikoidpótló-kezelést igénylő, reverzibilis mellékvese-elégtelenséget okozhatnak.

Nemi hormonok csökkent szintje

A PSUR által lefedett időszakban az FDA kiadott egy, a teljes opioid fájdalomcsillapító gyógyszercsoportra vonatkozó, a nemi hormonok csökkent szintjével kapcsolatos biztonságossági közleményt. Az FDA közleménye alapján számos MAH frissítette a kísérőiratait. Mind az endogén, mind az exogén opioidok képesek kötődni az opioid receptorokhoz, elsősorban a hipotalamuszban, de potenciálisan az agyalapi mirigyben és a gonádokban is, és szabályozzák a gonádális működést. Az adatok arra utalnak, hogy hosszú távú alkalmazás esetén, a legtöbb opioid képes hipogonadizmust indukálni, szexuális diszfunkcióval vagy a nélkül. A jelentés jellege és a várható zavaró tényezők miatt, a spontán bejelentésekből származó adatokat még nehezebb értelmezni. A legtöbb felülvizsgált alkalmazási előírás 4.8 pontja tartalmazza az általános megjelenési formákat, köztük a csökkent libidót, az erektilis diszfunkciót és az amenorrhéát. A lehetséges hatásmechanizmus, a kísérőiratokban felsorolt preferált kifejezések, és a releváns szakirodalmi publikációk elegendő bizonyítékot szolgáltatnak a metadon-tartalmú gyógyszerek alkalmazási előírása 4.4 pontjának frissítéséhez. A PRAC hasonló frissítést javasol a levometadon esetében is.

Hypoglykaemia

A vizsgált jelentési időszakban számos, súlyos hypoglykaemiás esetről szóló tudományos cikket publikáltak a szakirodalomban metadon-túladagolással vagy dózisemeléssel kapcsolatban, melyek közül néhányánál szoros összefüggés állt fenn a metadon-expozíció és a csökkent vércukorszint vagy a hypoglykaemiák arányának szignifikáns emelkedése között. A hatás hasonló a metadon iv. és orális alkalmazása esetén is. A dózis-válasz görbe egyértelmű bizonyíték, és hasonló hatást más opioidoknál nem figyeltek meg, ami arra utal, hogy ez a hatás metadon-specifikus lehet. A metadon, más opioidokhoz képest, viszonylag hosszú felezési ideje egy, a hipotalamusz-hipofízis-mellékvese tengelyre gyakorolt folyamatos hatással kapcsolatos hatásmechanizmusra utalhat, ugyanakkor további vizsgálatok szükségesek. A jelentési időszakban publikált esetek nagy száma miatt, melyek közül mind tartamaz metadon-túladagolással vagy -dózisemeléssel kapcsolatos, súlyos hypoglykaemia esetet, javasolt az alkalmazási előírás 4.4, 4.8, és 4.9 pontjának (és a betegájékoztató megfelelő pontjainak is) frissítése a hypoglykaemia preferált kifejezéssel. A PRAC a levometadonnal kapcsolatban is hasonló frissítést javasol.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A levometadonra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a levometadon hatóanyag(ka)t tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, levometadont tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a CMDh álláspontját.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg ~~áthúzva~~)

1. Opioid toxicitás az anyatej útján expozíciónak kitett csecsemőknél

Alkalmazási előírás

4.6 pont Szoptatás

A levometadon kis mennyiségben kiválasztódik az anyatejbe.

A levometadon szoptatás alatti alkalmazásáról hozott döntéskor javasolt szakorvosi tanácsot figyelembe venni és át kell gondolni, hogy az anya részesül-e levometadon-kezelésben állandó, fenntartó adaggal vagy használ-e tiltott szereket. Ha a szoptatás mellett döntenek, a lehető legalacsonyabb levometadon-adagot kell alkalmazni. A gyógyszerrel rendelő orvosnak figyelmeztetnie kell az anyát arra, hogy a szoptatott csecsemőnél figyelje a szedáció és a nehézlégzés tüneteit, és ha ilyet tapasztal, azonnal kérjen orvosi segítséget. Habár az anyatejbe kiválasztódó levometadon mennyisége nem elegendő a szoptatott csecsemőnél jelentkező megvonási tünetek teljes elnyomásához, ugyanakkor gyengítheti az újszülöttkori absztinencia szindróma súlyosságát. Ha a szoptatás felfüggesztésére van szükség, akkor azt fokozatosan kell tenni, mivel a hirtelen elválasztás fokozhatja a csecsemőnél a megvonási tüneteket.

Betegtájékoztató

2 pont

Terhesség és szoptatás

Ha Ön szoptat, vagy szoptatást tervez, miközben <levometadont szed> <levometadonnal kezelik>, beszéljen kezelőorvosával, mert ez hatással lehet gyermekére. Figyelje gyermekénél a kóros jeleket és tüneteket, azaz a fokozott (szokásosnál nagyobb mértékű) aluszékonyságot, légzési nehézséget vagy a petyhüdtséget. Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha gyermekénél a felsorolt tünetek bármelyikét tapasztalja.

2. Mellékvesekéreg-elégtelenség

Alkalmazási előírás

4.4 pont

Mellékvesekéreg-elégtelenség

Az opioidok monitorozást és glükokortikoidpótló-kezelését igénylő, reverzibilis mellékvesekéreg-elégtelenséget okozhatnak. A mellékvesekéreg-elégtelenség tünetei a következők lehetnek: hányinger, hányás, étvágycsökkenés, fáradtság, gyengeség, szédülés, alacsony vérnyomás.

Betegtájékoztató

2 pont Figyelmeztetések és óvintézkedések

Beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha a(z) X szedése alatt az alábbi tünetek bármelyikét tapasztalja:

- Gyengeség, fáradtság, étvágytalanság, hányinger, hányás, alacsony vérnyomás. Ezek annak a tünetei lehetnek, hogy a mellékvesék túl kevés kortizol nevű hormont termelnek, és lehet, hogy Önnek hormonpótló gyógyszert kell szednie.

3. Nemi hormonok csökkent szintje

Alkalmazási előírás

4.4 pont

Csökkent nemihormon-szint és emelkedett prolaktinszint

Az opioidok hosszú távú alkalmazása csökkent nemihormon-szinttel és emelkedett prolaktinszinttel járhat. Ennek tünetei többek között a csökkent libidó, az impotencia és az amenorrhea.

Betegtájékoztató

2 pont Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az opioidok hosszú távú alkalmazása a nemi hormonok termelődésének csökkenésével és a prolaktin nevű hormon koncentrációjának növekedésével járhat. Keresse fel kezelőorvosát, ha a nemi vágy csökkenését vagy impotenciát tapasztal, illetve tartósan elmarad a menstruációja (amenorrea).

4. Szerotonerg gyógyszerekkel való kölcsönhatás

Alkalmazási előírás

4.5 pont

Szerotonerg gyógyszerek

A petidin, a monoamino-oxidáz- (MAO-) inhibitorok és a szerotoninra ható szerek, mint pl. a szelektív szerotonin-visszavétel gátlók (SSRI), a szerotonin-norepinefrin visszavétel gátlók (SNRI) vagy a triciklusos antidepresszánsok (TCA) metadonnal történő együttes alkalmazásakor szerotontin szindróma jelentkezhet. A szerotonin szindróma tünete lehet a mentális állapot változása, a vegetatív instabilitás, a neuromuszkuláris rendellenességek és/vagy emésztőrendszeri tünetek.

Betegtájékoztató

2 pont Figyelmeztetések és óvintézkedések

A mellékhatások kockázata növekszik, ha a levometadont depresszió elleni gyógyszerekkel (pl. citaloprámmal, duloxetinnel, eszitaloprámmal, fluoxetinnel, fluvoxaminnal, paroxetinnel, szertralinnal, venlafaxinnal,

amitriptilin, klomipramin, imipramin, nortriptilin) együtt szedi. Keresse fel kezelőorvosát, ha az alábbi tünetek bármelyikét tapasztalja:

- A tudatállapot megváltozása (pl. nyugtalanság, hallucinációk, kóma)
- Gyors szívverés, ingadozó vérnyomás, láz
- Fokozott reflexek, károsodott mozgáskoordináció, izommerevség
- Emésztőrendszeri tünetek (pl. hányinger, hányás, hasmenés)

5. Hypoglykaemia

Alkalmazási előírás

4.4 pont

Hypoglykaemia

Hypoglykaemiát figyeltek meg metadon (a levometadon és a dextrometadon racém elegye) túladagolással vagy dózisévelésével kapcsolatban. A dózisévelés során rendszeres vércukorszint-ellenőrzés javasolt (lásd 4.8 és 4.9 pont).

4.8 pont

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Hypoglykaemia (gyakoriság nem ismert)

4.9 pont

Hypoglykaemiát jelentettek.

Betegájékoztató

3 pont - Ha Ön az előírtnál több levometadont vett be:
Az alacsony **vércukorszint**hez vezethet.

4 pont - Lehetséges mellékhatások

Gyakoriság nem ismert: alacsony vércukorszint

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2020. januári CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2020. március 15.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2020. május 14.